Aus der Medizinischen Klinik der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Staehelin

Über die Vitamin-C-Bilanz des Organismus bei verschiedenen Krankheiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Felix Ippen
aus Cernăuţi (Rumänien)

Cernăuţi 1935.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. R. Staehelin
Tag der Promotion: 24. X. 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Die Isolierung des antiskorbutischen Vitamin-C und seine Identifizierung als l-Ascorbinsäure durch **Szent-György**[1]) sowie die synthetische Herstellung durch **Reichstein** ermöglichten genauere Untersuchungen über die Rolle, die dieses Vitamin im Organismus spielt. Die bisherigen Resultate erlauben die Feststellung, dass der Ascorbinsäure neben ihrer spezifischen antiskorbutischen Wirksamkeit, auch eine Fähigkeit zur Blutungshemmung bei nicht skorbutischen Hämorrhagien[2]) und ausserdem eine wichtige Funktion im intermediären Stoffwechsel zukommt. „Die Ascorbinsäure kann als Reduktionsmittel andere Substanzen reduzieren, wobei sie selbst oxydiert wird. Die oxydierte Ascorbinsäure kann dann durch die Zellen wieder reduziert werden. Wir wissen auch, dass verschiedene Fermente durch den Sauerstoff inaktiviert werden und dass die Ascorbinsäure diese Fermente wieder reduziert und somit aktiviert". (Szent-György, Dtsch. m. Wschr. 1934, 556). **Edlbacher** und **Leuthardt** konnten eine Aktivierung der Arginasewirkung feststellen. **Morawitz**[3]) berichtet über Beeinflussung der Pigmentierung durch Ascorbinsäure bei einem Falle von Skorbut und bei einigen Fällen von M. Addison durch Cortin-Therapie, deren sonstige Symptome durch das Cortin nicht beeinflusst wurden, was nach **Morawitz** daran denken lässt, dass die im Nebennierenrindenpräparat enthaltene Ascorbinsäure das wirksame Prinzip darstellte[4]). Er sah darin eine klinische Bestätigung der Angaben **Szent-Györgys**[5]), wonach Ascorbinsäure dank ihrer reduzierenden Wirkung in vitro die Bildung von Melanin aus Phenolen verhindert. **Schröder**[6]) konnte zeigen, dass die Dopaoxydasewirkung bei Anwesenheit von Ascorbinsäure fast völlig aufgehoben wird. Auch **Szüle**[7]) führt einen Fall von M. Addison an bei dem die pathologischen Pigmentierungen auf Ascorbinsäure-Medikation verschwunden sind.

II.

Diese experimentellen Feststellungen und klinischen Beobachtungen, die für die Richtigkeit der Ansicht **Szent-Györgys** von der Rolle der Ascorbinsäure als oxydo-reduktiver Katalysator sprechen, wurden in letzter Zeit durch Arbeiten erweitert, die sich zum Ziele setzten, die Vitamin-C-Bilanz des Kranken aufzuklären.

Gabbe[8]) versuchte, mittels Serum-Untersuchungen eine Methode zur Diagnose latenter Hypovitaminosen auszuarbeiten. Er beobachtete bei einer Reihe von Krankheiten, besonders solchen, die mit gesteigertem Stoffwechsel einhergingen, Blutascorbinsäurewerte, die gegenüber Gesunden stark herabgesetzt waren, und fand ausserdem im Zeitraum Mai-Juni durschnittlich um 50% höhere Werte, als in den 4 ersten Monaten des Jahres. Durch 7-tägige C-arme Kost konnte der C-Spiegel um etwa 40% herabgedrückt, umgekehrt mit C-Zulage während längerer Zeit entsprechend gesteigert werden. In der Mehrzahl der Fälle vermochte er die Angaben **Göthlins**[9]) zu bestätigen, wonach durch Zählung der Petechien, die bei Stauung mit bestimmtem Druck nach einer bestimmten Zeit im Gebiet der Ellenbeuge auftraten, Schlüsse auf eine Herabsetzung der Kapillarresistenz bei C-armer Kost gezogen werden können; doch gelang dies nicht immer. Die grossen Differenzen von **Gabbes** verschiedenen Werten können, da die meisten Patienten kurz nach Spitaleintritt untersucht wurden, von der vorhergehenden Vitamin-C-Aufnahme beeinflusst sein. Immerhin spricht die Feststellung, dass der Durchschnittswert im Serum einer Reihe Schwerkranker 0,10—0,20 mg%, bei einer Reihe Rekonvalescenter 1,10 mg% und darüber betrug, für einen gesteigerten Verbrauch oder vermehrte Zerstörung der Ascorbinsäure durch den pathologischen Prozess. Auch dass nach Zugabe annähernd gleicher Dosen Ascorbinsäure bei verschiedenen Kranken grosse Unterschiede im Serum auftraten, lässt nach **Gabbe** an das Mitspielen endogener Einflüsse denken.

Stepp[10]) versuchte, seine auf Grund klinischer Beobachtungen seit langem geäusserte Vermutung vom Entstehen einer C-Hypovitaminose nicht durch ungenügende Zufuhr, sondern durch Zerstörung des Vitamins im Magendarmkanal, experimentell zu belegen. Er konnte zeigen, dass gewisse Coli-Stämme sowie auch Paratyphus-B-Bazillen nach Bebrütung in Schrägagarkulturabschwemmung mit verschiedenen Nährmedien neutralisierte Ascorbinsäure

fast restlos zersetzen, während andere Coli-Stämme diese kaum oder gar nicht angreifen. **Stepp** schliesst daraus, dass durch eine solche pathologische Bakterienflora im Darm trotz Vorhandensein sonst ausreichender antiskorbutischer Schutzdosis eine C-Hypovitaminose entstehen könne.

Einen anderen Weg zur Untersuchung des Schicksals der Ascorbinsäure im menschlichen Organismus schlugen **Harris und Mitarbeiter**[11]) ein. Nach ihnen bewirkt eine einmalige grössere „Testdosis" von Ascorbinsäure in Form von 600 ccm Orangensaft nach kurzer Zeit einen Anstieg der Ascorbinsäure-Konzentration im Urin von etwa 2 mg% auf das 10 fache. Nach diesen Autoren beträgt die 24-Stundenausscheidung ca 30 mg und sinkt auch nach 5—6 Tagen Vitamin-C-freier Kost nicht weiter ab. **Harris und Mitarbeiter** vermuteten, dass ihre Methode zum Erfassen latenter Hypovitaminosen brauchbar sei. Es gelang auch einige Mal, derartige Hypovitaminosen festzustellen, die dann auf die C-Medikation ansprachen[12]).

Schröder[13]) wandte dieselbe Methode an. Er fand in einer Reihe verschiedener Krankheiten (Pneumonie, Typhus, Tuberkulose, Ca-Ventriculi, Diabetes) eine Retention der täglich zugeführten Dosis von 300 mg Ascorbinsäure, die erst nach längerer Verabreichung beseitigt wurde. Ein Diabetiker zeigte keinen Anstieg der Ausscheidung, selbst nicht nach Steigerung der Gaben auf 800 mg täglich. Bei einem Pneumoniker setzte die Ausscheidung kurz nach Abklingen des Fiebers ein.

In Widerspruch dazu stehen die Befunde **v. Drigalski's**[14]); dieser hat keine Unterschiede in der Vitamin-C-Ausscheidung von Kranken gegenüber Gesunden beobachtet. „Die vielfach bestehende Meinung einer Vitamin-Verarmung des Organismus bei Infekten, über die positive experimentelle Befunde bis jetzt nicht vorliegen, findet jedenfalls für das Vitamin-C hierin keine Stütze. Die Ergebnisse beweisen, dass die Resorption des Vitamins unabhängig vom Vorhandensein der Salzsäure des Magens und der Leberfunktion stattfindet. Ebenso zeigte sich die Ausscheidung von Vitamin-C unbeeinflusst von Veränderungen des Stoffwechsels".

III.

Unsere Untersuchungen gingen ebenfalls von der Harris' schen Arbeit aus. Es wurde synthetisches Vitamin als Redoxontabletten und Natriumsalz der Ascorbinsäure zur intravenösen

Injektion verwendet. Beides wurde uns von der Fa. F. Hoffmann-Laroche und Co. zur Verfügung gestellt. Wir wandten folgende Bestimmungsmethode an: 20 ccm frisch gelösten Harns wurden mit der gleichen Menge 5%-iger Trichloressigsäure versetzt und in 2 gleiche Portionen geteilt. Es wurde mit 2—6-dichlorphenolindophenollösung titriert, bis eine deutliche Rosafärbung auftrat, die mindestens 30 Sekunden anhielt. (Näheres über die Methode siehe Ippen, Schw. m. Wschr. 1935, N. 18).

Alle Bestimmungen wurden zwischen Anfang Juli und Mitte September vorgenommen, so dass ein Einfluss der mit der Jahreszeit wechselnden Ernährung auf das Ausfallen der Versuche ausgeschlossen werden kann[15]).

Es wurden im Ganzen 24 Kranke untersucht. In Tabelle I sind die Patienten mit gastrointestinalen Störungen zusammengestellt, in Tabelle II. diejenigen mit Stoffwechsel- und Blutkrankheiten. Untersucht wurden teils die Ausscheidung von Ascorbinsäure im Urin von 24 Stunden, teils der Ausfall des Belastungsversuchs, der in Verabreichung einer bestimmten Menge Ascorbinsäure in Form von Orangensaft, Redoxontabletten oder Natriumsalz der Ascorbinsäure für intravenöse Injektion bestand, mit nachheriger Bestimmung der Konzentration der Ascorbinsäure im Urin. Da die Konzentration normalerweise bei 1—3 mg% liegt und ein Anstieg über 4 mg% nie beobachtet wurde, wenn nicht kurz vorher eine grössere Dosis Ascorbinsäure verabreicht wurde, andererseits ein Anstieg auf die Belastung beim Gesunden das Regelmässige ist, machten wir den Ausfall des Versuches vom Erreichen bzw. Nichterreichen dieser Grenzkonzentration als Ausdruck für die Sättigung des Organismus mit Ascorbinsäure abhängig. Wir bezeichneten den Ausfall als positiv, wenn ein Anstieg der Konzentration auf über 4 mg% zu beobachten war, als negativ, wenn ein solcher ausblieb.

Aus Tabelle I. geht hervor, dass bei den hier untersuchten Patienten mit Magendarmkrankheiten die nach dem Belastungsversuch ausgeschiedenen Mengen Vitamin-C weit hinter den von Gesunden ausgeschiedenen zurückblieben und dass in keinem Falle die geforderte Konzentration von 4 mg% erreicht wurde. Auch die Tagesauscheidung, die in 3 Fällen bestimmt wurde, blieb erheblich hinter dem von **Harris und Mittarbeitern**[11]) und **Schröder**[13]) angegebenen Wert von etwa 30 mg. Die von uns bei

einer gesunden Kontrollperson bestimmte Ausscheidung betrug ebenfalls 30 mg. Die Normalwerte, die **v. Drigalski**[14]) angibt, sind fast doppelt so hoch. In Fall No. 6 wurde der Belastungsversuch nach einer Woche täglicher Verabreichung von 200 mg Ascorbinsäure wiederholt. Er war diesmal deutlich positiv (9,66 mg%), es war also eine „Absättigung" des Organismus mit Vitamin-C erzielt worden, die sich auch im Anstieg der 24-Stundenausscheidung von 18,5 auf 29,48 mg ausdrückte. Dies sowie der negative Ausfall bei intravenöser Verabreichung schliessen die Möglichkeit aus, dass die Testdosis nur darum nicht im Urin erscheint, weil sie im Magendarmkanal zerstört wurde. Trotzdem ist natürlich eine weitgehende Zerstörung des Vitamins der Nahrung als Ursache des C-Defizits im Organismus durchaus denkbar. Immerhin wird man an die Möglichkeit von langdauernden Diätfehlern bei chronischen Magenbeschwerden und an verschlechterte Resorptionsbedingungen durch beschleunigte Entleerung oder an das Zusammenwirken aller dieser Faktoren denken dürfen. Gegen die Annahme, dass die Änderung der Säureverhältnisse die **alleinige** Ursache für die Zerstörung der Ascorbinsäure ist, sprechen die 2 normaciden Fälle 10 und 11, die ebenfalls die zugeführte Testdosis retinierten.

2 Patienten (N. 3 und N. 7) erhielten durch mehrere Wochen 6 Tabletten Redoxon täglich. Wieviel von der Besserung ihres Befindens auf psychische Momente zurückzuführen ist, bleibe dahingestellt.

In Tabelle II sind die Resultate bei Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des blutbildenden Apparats zusammengestellt. Auch hier fiel der Belastungsversuch in allen Fällen negativ aus. Bei N. 14 und 15 wurde die Bestimmung nach Verabreichung von 6 Tabletten Redoxon à 50 mg täglich durch 4—5 Wochen hindurch wiederholt. Das Maximum betrug nun 16,40 bzw. 19,86 mg%, der Versuch fiel also deutlich positiv aus. Die 24-Stundenmenge war in allen 7 untersuchten Fällen deutlich herabgesetzt. Dabei ist zu bemerken, dass bei den Thyreotoxikosen die Herabsetzung keineswegs der Schwere des Krankheitsbildes parallel ging. In 3 Fällen (N. 14, 20 und 22) wurde die Bestimmung nach 8 Tagen Vitamin-C-freier Kost (Verbot von Obst, Kartoffeln, Gemüse, Fleisch und Milch) wiederholt. Die Ausscheidung blieb praktisch gleich groß, während sie in Fall N. 15 nach 10-tägiger Verabreichung von 6 Tabletten Redoxon mit 63,46 mg erheblich

über die Norm gestiegen war. Ein Patient mit schwerer allgemeiner Sepsis (N. 24) schied 34,94 mg aus, was angesichts der Tatsache, dass er täglich sehr viel Zitronenlimonade zu sich nahm, als sehr wenig zu bezeichnen ist.

IV.

Machten wir in der gastrointestinalen Gruppe vermehrte Zerstörung des Vitamin-C im Magendarmkanal neben eventuellen Diätfehlern für das Entstehen des Vitamin-C-Defizits verantwortlich, so scheint es sich bei den Patienten der 2-ten Gruppe um vermehrten Verbrauch bei Steigerung oder Abweichen vom normalen Ablauf der Verbrennung zu handeln. Man kann bekanntlich latenten Skorbut durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz manifest machen; auch liess sich feststellen, dass die Organe thyroxinbehandelter Meerschweinchen erheblich weniger (ca die Hälfte) Ascorbinsäure enthalten, als die unbehandelter Kontrolltiere[16]) Man kann sich diese Zusammenhänge vielleicht folgendermassen vorstellen: Die gesteigerte oder unrationell verlaufende Verbrennung bedingt vermehrten Verbrauch des oxydo-reduktiven Katalysators, den die Ascorbinsäure nach der Auffassung **Szent-Györgys** darstellt. Dass nämlich dieser Katalysator bei den Umsetzungen, an denen er beteiligt ist, mindestens teilweise verbraucht oder in eine irreversible Form übergeführt wird, ergibt sich aus den schweren Schädigungen der verschiedensten Zellen bei avitaminotischer Kost. Die Folge ist eine weitgehende Abnahme der Depots in den Organen und anschliessend eine Senkung des Vitamin-C-Spiegels im Blut, die ihrerseits zur Herabsetzung der Tagesausscheidung, wie sie aus Tabelle II ersichtlich ist, Anlass gibt. Dass auch weitere 8 Tage Vitamin-C-freier Kost die Tagesausscheidung und damit auch die C-Konzentration im Blut nicht erkennbar sinken lassen (die Abnahme liegt innerhalb der Fehlergrenze der Methode), spricht dafür, dass ein bestimmtes Verhältnis zwischen Ascorbinsäuregehalt der Organe und Ascorbinsäuregehalt des Blutes gewahrt bleibt und ein allzu starkes, vielleicht von schweren Folgen für die Zellfunktionen begleitetes Absinken des C-Spiegels im Blut durch ein vermehrtes Ausschütten von Ascorbinsäure aus den Organen verhindert wird.

Wir nehmen also an, dass das Vitamin-C-Defizit im Organismus von Kranken mit gesteigertem oder unrationell ablaufendem Stoffwechsel auf vermehrten Verbrauch der Ascorbinsäure zurück-

zuführen ist. Dafür spricht auch die trotz dauernder Zufuhr von grösseren Mengen Ascorbinsäure kaum gesteigerte Ausscheidung bei der Sepsis (N. 24). So könnte man sich auch die Retention der zugeführten Testdosis bei Schröders und unseren Versuchen und die herabgesetzten Serumwerte bei **Gabbe** erklären.

Im Tierversuch liess sich zeigen, dass man die geräumten Depots durch Zufuhr grösserer Dosen Ascorbinsäure wieder auffüllen kann [16]). Dann muss der Belastungsversuch wieder positiv werden. Das trat auch im Fall N. 14 und N. 15 ein. Der Ascorbinsäuregehalt des Serums muss dann wieder zur Norm ansteigen, wie dies **Gabbe** gezeigt hat.

Abschliessend lässt sich feststellen, dass vieles für die Möglichkeit des Entstehens eines sekundären Vitamin-C-Defizits im Organismus von Patienten mit Magendarm- und Stoffwechselkrankheiten spricht. Dieses Vitamin-C-Defizit könnte man sich bei der ersten Gruppe durch Zerstörung des Vitamins vor der Resorption, bei der 2-ten durch vermehrten Verbrauch im intermediären Stoffwechsel entstanden denken. Durch Verabreichung grösserer Dosen Ascorbinsäure lässt sich der Organismus „absättigen". Ob damit auf die Krankheit irgend ein Einfluss ausgeübt werden kann, darüber lässt sich auf Grund des vorliegenden Materials nichts aussagen.

[1]) Szent-Györgyi, Dtsch. m. Wsch. 1934, 556.

[2]) Vogt, Münch. med. Wsch. N. 7, 1935.

[3]) Edlbacher und Leuthardt, Klin. Wsch. 1933, 1843.

[4]) Morawitz, Klin. Wsch. 1934, 324.

[5]) Szent-Györgyi, Science II. 72, 125 (1930), zitiert nach Morawitz, Klin. Wsch. 1934, 324.

[6]) Schröder, Klin. Wsch. 1935.

[7]) Szüle, Dtsch m. Wsch. 1933, 651.

[8]) Gabbe, Klin. Wsch. 1934, 1389.

[9]) Göthlin, Skand. Arch. Phys. **61**, 225, 1931, **65**, 24, 1932.

[10]) Stepp, Klin. Wsch. 1935, 147.

[11]) Harris u. Mitar. Biol. J. **27**, 2011 (1933).

[12]) Harris u. Ray, Lancet 1935, I. 71.

[13]) Schröder, Klin. Wsch. 1935, 484.

[14]) v. Drigalski, Klin. Wsch. 1935, 542.

[15]) Ippen, Schw. med. Wsch. 1935, N. 18.

[16]) Demole und Ippen, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 234, S. 226.

TABELLE I.

A. Belastungsversuch.

Positiv: Auftreten eines Maximums von mindestens 4 mg%.
Negativ: Ausbleiben eines Maximums von mindestens 4 mg%.

Nach Belastung mit	Diagnose		in Stund.	mg	Gesund	In Stunden	mg
200 ccm Orangensaft	1. Gastritis anacida	—	6	3,84	Hä.+	6	33,73
	2. Gastro-enter. chron.	—	6	3,89	Ro.+	6	20,20
	3. Gastritis subacida	—	3		Ip. +	6	11,30
4—6 Tabl. Redoxon	4. Abgeh. Pneumonie Anacidität	—	5		Ge.+	3—4	
	5. Gastr. subac. u. Orchitis	—	9		In +	3—4	18.80
	6. Neurasthenie, Anacidität	—	3	1,60	Ip.+	3—4	34
	6. „ (nach 7 Tagen à 200 mg)	+	3	9,66	Br.+	3—4	9,92
0,1 g Asc. s. als Na-Salz intravenös	7. Gastritis subacida	—	3	4,96	Pe.+	3	4,72
	8. Salvarsanschädigung der Leber, Anacidität	—	3	5,02	Ip.+	3	14,69
	9. Infizierte Hydronephrose, Anacidität	—	3	1,66	Bu.+	2	7,12
6 Tabl. Redoxon	10. Ulcus duodeni, normacid	—	7	1,20	Siehe oben		
	11. Ulcus duodeni, normacid	—	7	1,50			
	12. Colitis subchronica	—	6	1,24			

B. Bestimmung der Tagesausscheidung.

Diagnose	Nach 48 Stunden C-freier Kost	Nach 7 Tage à 4 Tabl. Redoxon
13. Gastritis anacida	22,89 mg	
3. Gastritis subacida	12 „	
6. Neurasthenie, Anacidität	18,5 „	29,48
25. Gesunde Kontrollperson	30,26 „	
Gesunde (nach Harris)	ca 30 mg	
Gesunde (nach Schröder)	„ 30 „	
Ohne Unterschied, ob gesund oder krank (nach v. Drigalski)	36—79 „	

TABELLE II.

A. Belastungsversuch.

Positiv: Auftreten eines Maximums von mindestens 4 mg%.
Negativ: Ausbleiben eines Maximums von mindestens 4 mg%.

Gesunde Kontrollen siehe Tabelle I.

Nach Belastung mit 6 Tabletten Redoxon	Ohne Vorbereitung	Nach 4—5 Wochen tgl. 6 Tabl. Redoxon à 50 mg
14. Basedow	—	+16,40 mg%
15. Basedow	—	+19,86 „
16. Basedow und Diabetes	—	
17. Diabetes	—	
18. Diabetes	—	
19. Tetanie	—	

B. Bestimmung der Tagesausscheidung.

	Nach 2 Tagen C-freier Kost	Nach 10 Tagen C-freier Kost	Nach 10 Tagen à 6 Tabl. Redoxon
14. Basedow	24,85 mg	23,17 mg	
15. Basedow	15,11 „		63,4 mg
20. Thyreotoxikose (?)	18,32 „	18,31 „	
21. Thyreotoxikose (?)	16,18 „		
22. Polycythämia vera	18,42 „	17,92 „	
17. Diabetes	23,89 „		
23. Biermer'sche Anämie	21,78 „		
24. Allgem. Sepsis	34,94 „		
19. Tetanie	11,9 „		